

MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ LA TINERI

Aurica Răducan – dr. în șt. med, conf. cercet.,

Aurel Grosu – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Lilia David – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Tatiana Cuzor – dr. în șt. med.,

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Urgențe cardiace și tulburări de ritm”

oreanamd@yahoo.com

Rezumat

Decesul cardiac subit al unei persoane tinere, chiar dacă este un eveniment rar, are întotdeauna un impact puternic negativ asupra populației și comunității medicale, fiindcă survine la indivizi tineri, aparent sănătoși. Acest articol reprezintă o sinteză a structurii morții subite la tineri și a strategiilor de screening pentru reducerea numărului de victime a decesului subit în populația generală.

Cuvinte-cheie: moartea subită cardiacă, tineri

Summary. Sudden cardiac death in the young

The sudden, unexpected death of a young person is a rare, but tragic event with negative impact on the population and medical community. This article is a summary of the structure of sudden death in young and screening strategies for reducing the number of victims of sudden death in general population.

Key words: sudden cardiac death, young

Резюме. Внезапная сердечная смерть в молодом возрасте

Внезапная сердечная смерть в молодом возрасте, даже если это редкое событие, всегда оказывает негативное воздействие на население и медицинское сообщество, оставаясь одной из наиболее актуальных проблем клинической кардиологии. Эта статья представляет собой краткое изложение структуры внезапной смерти у молодых и скрининговых стратегий по сокращению числа жертв внезапной смерти среди населения в целом.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, молодой возраст

În ciuda descreșterii semnificative a mortalității determinate de boala coronariană aterosclerotică din ultimii ani, moartea subită cardiacă (MSC) continuă să fie una dintre cauzele importante de deces, inclusiv în țările dezvoltate. Aproximativ 50% din totalul deceselor de cauză cardiacă sunt subite. Incidența anuală a decesului subit de cauză cardiacă în America de Nord și Europa variază între 50-100 cazuri la 100 000 populație.

Deși decesul subit de cauză cardiacă la tineri survine mai rar (aproximativ 1,3-8,5 decese la 100 000 persoane pe an), impactul asupra celor din jur și mai ales asupra familiei este deosebit de puternic. Moartea subită cardiacă la tineri (MSCT) este o problemă cu un profund caracter social, deoarece se referă la

segmentul cel mai productiv al societății. Termenul „tânăr” este definit variabil în dependență de sursa citată, majoritatea acceptând o vârstă de până la 40 ani, cu excluderea copiilor până la un an.

Moartea subită cardiacă este moartea naturală de cauză cardiacă, caracterizată de pierderea bruscă a stării de conștiență, survenită în maxim o oră de la debutul simptomelor acute. Intervalul de o oră inclus în definiția MSC se referă la durata evenimentului terminal, mai precis la intervalul de timp de la debutul simptomelor care semnaleză o alterare fiziopatologică ce conduce la stop cardiac și debutul stopului cardiac în sine.

Dacă cauza principală de deces subit după 40 ani este patologia coronariană aterosclerotică, MSCT are

o structură mult mai variată [1]. În figura ce urmează este prezentată distribuția decesului cardiac subit în populația generală la persoane până la 40 ani, ca rezultat al analizei unei serii de publicații clinico-patologice în perioada anilor 1990-2009 (fig. 1). Cauzele cele mai frecvente de MSCT s-au determinat a fi:

- patologia coronariană aterosclerotică precoce,
- miocardita,
- cardiomiopatia hipertrofică,
- hipertrofia de ventricul stâng (secundară unei hipertensiuni arteriale sau hipertrofia ce nu întrunește criteriile de cardiomiopatie hipertrofică),

- cardiomiopatia dilatativă,
- bolile cardiace mecanice sau valvulare,
- cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept,
- anomalii congenitale a coronarelor.

Cauzele patologiilor cu substrat genetic a MSCT sunt determinate de cardiomiopatii (cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept), patologia coronariană aterosclerotică prematură ce rezultă din dislipidemii severe familiale și anomaliile electrice cardiace (sindromul QT lung, sindromul Brugada, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică). Cel mai frecvent aceste patologii sunt moștenite autosomal dominant. Au fost publicate un șir de studii bazate pe autopsie moleculară, ce au efectuat screening-ul genelor asociate cu anomaliile electrice cardiace la decedați subit de cauză neidentificată la autopsie.

Astfel, Tester DJ ș.a. [2] a determinat prezența genelor asociate cu sindromul QT lung și tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC) la 34,7% (14,3% TVPC și 20,4% sindrom QT lung) din 49 victime cu vârsta cuprinsă între 1 și 43 ani ce au decedat subit, fiind „negativi” la autopsie.

Importanța anomaliilor electrice cardiace în rândul tinerilor ce au decedat subit, fără cauză stabilită, este confirmată de mai multe studii ce și-au pus ca scop investigarea genetică a rudelor. Tan HL și al. [3] au efectuat aceste studii în 43 familii care au pierdut prin deces subit de cauză neidentificată ≥ 1 rudă cu vârsta până la 40 ani. Astfel, la 40% din 21 victime anomaliile electrice cardiace au fost cauza probabilă a decesului subit, cel mai frecvent determinându-se prezența TVPC (12%), urmată de sindromul QT lung (9%) și sindromul Brugada (5%). Faptul că o mare parte din persoanele tinere ce au decedat subit fără cauză depistată au, de fapt, anomalii electrice determinate genetic o dovedește și Behr și al. [4] care a publicat rezultatele unui studiu bazat pe analiza genetică a rudelor persoanelor ce au decedat subit și nu au avut careva modificări depistate la autopsie, inclusiv rezultat toxicologic negativ. Din 57 familii incluse în studiu în 53% cazuri a fost diagnosticată prezența unei anomalii electrice cardiace cu determinism genetic. Cel mai frecvent a fost diagnosticat sindromul QT lung (28%), urmat de sindromul Brugada și cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept – ambele câte 9%. Hofman a supus studiului genetic 25 familii în care au decedat subit copii cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani, fără careva simptomatologie clinică pe parcursul vieții și fără anamnestice eredo-colateral agravat. Ca rezultat, în 19 familii a fost stabilită prezența unei anomalii electrice cu substrat genetic [5].

În deceniul trecut au fost elaborate o multitudine de strategii screening pentru reducerea numărului de victime a decesului subit în populația generală și la atleți.

Screening în populația generală

Screening-ul populațional pentru patologia cardi-

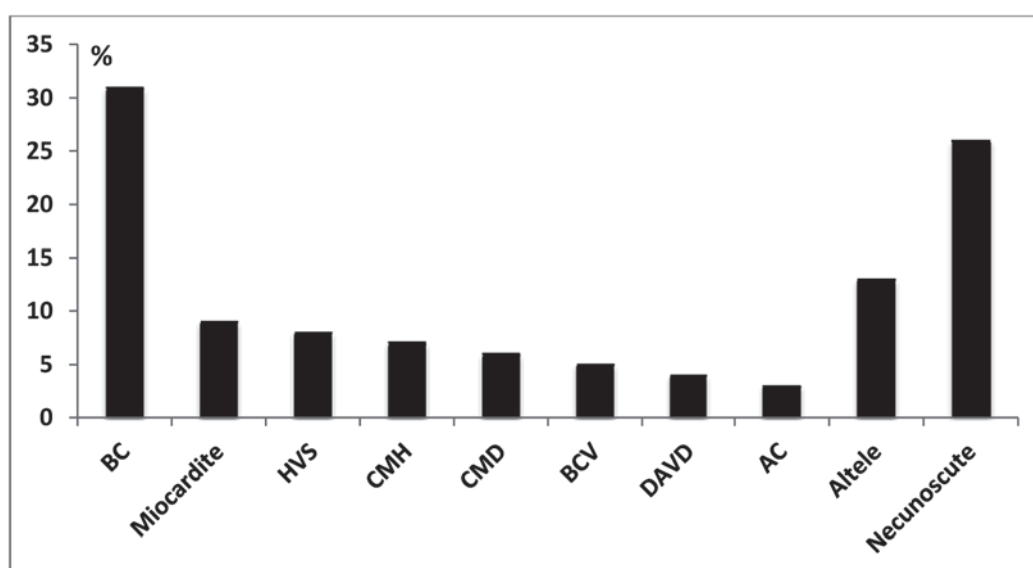


Fig. 1. Structura MSC la persoane ≤ 40 ani în populația generală

acă cu scop de prevenție a MSC a derulat încă din 1973 în rândul adolescenților japonezi [6]. Toți participanții erau examinați prin istoric și electrocardiogramă de repaos. În caz de depistare a modificărilor la prima etapă de screening, adolescenții erau supuși ulterior examinării cardiologice. Nouă din 37 807 participanți au fost clasificați la risc înalt pentru MSC, la cinci adolescenți fiind stabilită prezența cardiomiopatiei hipertrofice. Pe parcursul a 6 ani de urmărire au decedat subit 3 subiecți, dintre care 2 nu au fost clasificați cu risc înalt de MSC. Costul estimat al vieții salvate de acest program screening a fost de 8800\$ pentru un an. Într-un alt studiu similar, ce s-a derulat în Taiwan, din 25 816 elevi supuși screening-ului care a constatat în colectarea anamnesticalui, ECG de repaos și fonocardiografie 0,1% s-au determinat a fi cu risc înalt pentru MSC [7].

Screening-ul sportivilor

Deoarece riscul de MSC în rândul atleților este de 2,8 ori mai mare comparativ cu populația generală, iar aritmiile fatale sunt frecvent induse de efortul fizic, programele de screening în rândul sportivilor au fost lung timp temă de dezbatere aprinse. Screening-ul obligator introdus în rândul sportivilor din regiunea italiană Veneto a rezultat într-un declin substanțial al MSC [8]. Adolescenții și tinerii cu vârstă cuprinsă între 12-35 ani, care erau antrenați în competiții sportive, necesitând antrenamente regulate, au fost examinați prin istoric, examen fizic și ECG de repaos. ECOCG s-a efectuat la 3016 (8,9%) pacienți din 33735 examinați din cauza anormalităților evidențiate la prima etapă de screening, cu depistarea a 22 (0,07%) cazuri de cardiomiopatie hipertrofică și 133 (0,4%) cazuri de afecțiuni valvulare. În final, 621 (1,8%) sportivi au fost descalificați din sportul competitiv. Astfel, MSC în rândul sportivilor supuși screening-ului în această regiune a Italiei a scăzut cu 89% comparativ cu perioada prescreening, iar decesul subit în rândul populației generale (în aceeași regiune) nu s-a modificat.

Acest studiu a fost ulterior dur criticat, menționându-se faptul, că nu s-a comparat incidența MSC cu un grup de sportivi ce nu au fost supuși screening-ului, iar diferența mare în prevalența și incidența MSC nu ar permite transpunerea datelor obținute pentru alte țări europene.

În Marea Britanie unui program de screening similar au fost supuși sportivi de elită cu vârstă cuprinsă între 14-35 ani. Aici, însă, această strategie nu s-a dovedit a fi tot atât de eficientă, deoarece au fost examinați mii de sportivi pentru depistarea unui singur caz de cardiomiopatie hipertrofică [9].

În SUA 5615 sportivi au fost examinați prin istoric, examen fizic și ECG de repaos în 1990, cu

depistarea unor anormalități la 582 (10%) atleți și descalificarea ulterioară a 22 (0,4%) sportivi [1]. În același an a fost cu succes resuscitat un sportiv cu rezultate normale la screening. Analiza cost-eficienței acestui program screening a determinat, că o viață salvată ar necesita următoarele cheltuieli pe an: 440 000\$ - ECG de repaos; istoricul și examenul fizic – 84 000 \$; ECOCG - 200 000\$.

În 2004 Comitetul Internațional Olimpic a recomandat implementarea protocolului de screening în rândul sportivilor tineri competitivi (protocolul Lausanne), ce constă în istoric, examen fizic și ECG de repaos cu adăugarea altor examinări cardiologice în caz de necesitate. Acest screening se efectuează la fiecare 2 ani la sportivi cu vârsta de până la 35 ani. Asociația Americană a Inimii a criticat această decizie, menționând specificitatea joasă și costurile înalte a acestui program de screening.

Subiectul strategiei screening-ului în masă cu scop de prevenție a MSC continuă să fie supus dezbatelor. Susținătorii acesteea consideră, că decesul subit al unui tânăr aparent sănătos nu poate fi „trecut” prin prisma „cost-eficienței”, pe când criticii se întreabă dacă decesul subit al unei singure persoane merită efortul financiar de screening în masă a zeci de mii de persoane.

Sunt puține date referitor la analiza costului pe an al unei vieți salvate în baza programelor de screening în masă, variind enorm între ele, de la 8800\$ în SUA la 50000\$ în Italia [11].

Posibilitatea de a institui măsuri de prevenție prin modificarea stilului de viață, terapie medicamentoasă, implantarea defibrilatorului cardiac în majoritatea bolilor cardiace cu substrat genetic și risc de MSC ar fi un argument important în aplicarea strategiilor de screening. Este adevărat, că posibilitatea de aplicare a acestor facilități de diagnostic și tratament variază de la țară la țară. Un factor important, ce nu poate fi ignorat, este desigur și acuratețea efectuării screening-ului, care depinde mult de pregătirea și competența medicilor care vor interpreta ECG, dar și examenul fizic. Ca exemplu, ECG la un „cord sportiv” presupune un șir de modificări fals pozitive cum ar fi: inversia de undă T, creșterea undei R, modificări de conducere și al. Puține țări au medici sportivi pregătiți în acest sens.

În concluzie, rezultatele programelor de screening nu au fost convingătoare, în particular din cauza unui număr mare de rezultate fals-pozitive dar și fals-negative. Inițierea acestora la etapa dată pentru prevenirea MSC rămâne în continuare o temă de dezbatere.

Alternativa la screening-ul în masă

Deoarece decesul cardiac subit la tineri este în

mare parte rezultatul bolilor cardiace cu determinism predominant genetic, pare logică optimizarea asistenței cardiologice prin efectuarea studiului genetic în rândul rudelor pacienților diagnosticați, sau a victimelor MSC. Această tactică pare să fie o alternativă bună screening-ului în masă, deoarece s-a dovedit prezența unui patern autosomal dominant în majoritatea bolilor cardiace cu determinism genetic, 50% din rudele de primă linie fiind afectate de aceste maladii.

Primul pas în această direcție ar fi desigur efectuarea autopsiei după decesul subit al unei persoane tinere cu evaluarea cardiologică și genetică ulterioară a rudelor de primă linie indiferent de rezultatul acesteia și chiar în cazul când autopsia nu s-a efectuat. Ultima poate stabili cauza decesului în mai mult de 80% cazuri [8]. Asociația Europeană a Patologiilor Cardiovasculare propune efectuarea autopsiei la tinerii decedați subit după un protocol special al examinării cordului cu analiză histologică detaliată, examen toxicologic și molecular [11]. Se recomandă evaluarea rudelor de grad I de către o echipă multidisciplinară ce include cardiologi, geneticieni și lucrători psiho-sociali. Inițial se va colecta istoricul familial preferențial pentru 3 generații și ECG de repaos. Tactica ulterioară depinde de informația colectată. Dacă la autopsia victimei, ce a decedat subit, s-a determinat prezența unei boli cardiace cu determinism genetic, rudele de gradul I vor fi examinate cu focusare asupra patologiei determinate, fiind supuși screening-ului genetic obligator. În caz de depistare a unei mutații patologice, aceștea vor fi examinați de cardiolog pentru determinarea prezenței maladiei asociate mutației depistate.

Dacă, însă, autopsia victimei decedate subit nu a furnizat nici o informație, pașii următori vor consta în revizuirea autopsiei într-un centru specializat și consultul rudelor de gr. I de către cardiolog cu efectuarea obligatorie a unui test cu efort fizic și ecocardiografie. După necesitate se vor efectua și alte investigații complementare.

Există câteva bariere ce ar împiedica implementarea autopsiei moleculare în activitatea zilnică. În primul rând, pentru efectuarea cu acuratețe a testelor genetice calitative postmortem este mandatoriu ca analiza AND prelevată la autopsie să fie de calitate, condiție ce nu este respectată din păcate chiar în țări europene dezvoltate. În al doilea rând, companiile de asigurare nu rambursează costul pentru studiul genetic al rudelor persoanelor decedate subit.

Ca consecință, în practică rareori rudele victimei ce au decedat subit sunt evaluați genetic sau de către cardiologi. Probabil și lipsa sensibilizării medicilor practicieni, care se ciocnesc mai rar cu maladiile

cardiace cu substrat genetic, influențează această realitate, de loc îmbucurătoare.

În concluzie, decesul subit al unei persoane tinere este un eveniment rar, dar extrem de șocant pentru întreaga societate. Aproximativ 70% din morțile subite sunt cauzate de patologie cardiacă structurală, iar marea majoritate a acestora sunt determinate de bolile cardiace cu substrat genetic.

Examinarea cardiologică și genetică detaliată a rudelor de gradul I a victimelor decedate subit de cauză necunoscută, a depistat prezența unei maladii cardiace cu determinism genetic în aproximativ 40% cazuri [11].

Eficiența programelor de screening în masă pentru prevenția MSC în populația generală și screening-ul în grupurile cu risc înalt (sportivi profesionali) necesită studiere ulterioară, rămânând în continuare temă de dezbateri intense.

O strategie de alternativa screening-ului în masă este examinarea cardiologică și genetică a rudelor de gr. I a tinerilor decedați subit. Aceasta, însă, necesită eforturi comune atât pentru asigurarea calității autopsiei, cât și posibilitatea financiară de asigurare a examenului genetic. Deși strategia dată s-a dovedit a fi eficientă la rudele pacienților diagnosticați cu patologie cardiacă determinată genetic (pacienți ce nu au decedat), ea necesită evaluare în studii ulterioare.

Bibliografie

1. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. *Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age*. Am J Cardiol. 1991;68: 1388–1392.
2. Tester DJ, Ackerman MJ. *Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young*. J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 240–246.
3. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. *Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives*. Circulation. 2005; 112: 207–213.
4. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, Rowland E, Jeffery S, McKenna WJ. *Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families*. Eur Heart J. 2008; 29: 1670–1680.
5. Hofman N, Tan HL, Clur SA, Alders M, van Langen IM, Wilde AA. *Contribution of inherited heart disease to sudden cardiac death in childhood*. Pediatrics. 2007; 120: e967–e973.
6. Tanaka Y, Yoshinaga M, Anan R, Tanaka Y, Nomura Y, Oku S, Nishi S, Kawano Y, Tei C, Arima K. *Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening of young adolescents*. Med Sci Sports Exerc. 2006; 38: 2–6.
7. Yu CH, Lue HC, Wu SJ, Chen MR. *Heart disease screening of schoolchildren in Taiwan*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009; 163: 233–237.

8. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. *Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a pre-participation screening program*. JAMA. 2006; 296:1593–1601.
9. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening*. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 1033–1039.
10. Fuller CM, McNulty CM, Spring DA, Arger KM, Bruce SS, Chrysos BE, Drummer EM, Kelley FP, Newmark MJ, Whipple GH. *Prospective screening of 5,615 high school athletes for risk of sudden cardiac death*. Med Sci Sports Exerc. 1997; 29: 1131–1138.
11. Christian van der Werf, MD, Irene M. van Langen, MD, PhD and Arthur A.M. Wilde, MD, *Sudden Death in the Young. What Do We Know About It and How to Prevent?* Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010; 3: 96-104